

# Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 10/2016

## NAB-PAKLITAKSELI HAIMAN ADENOKARSINOOMAN ENSI- LINJAN HOIDOSSA

Arviointikooste

**fimea**

# NAB-PAKLITAKSELI HAIMAN ADENOKARSINOOMAN ENSILINJAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2016

Julkaisuajankohta elokuu 2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2016

## Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

## Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-67-0

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Ulla Härkönen

LL, TtM, MPH, tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

## KLIININEN ASIAANTUNTIJA

### Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri  
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

*Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ .....	4	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	12
RESUMÉ .....	5	3.5	Epäsuorat vertailut.....	13
ABSTRACT .....	6	3.6	Arvioitavan lääkehoidon turvallisuus.....	13
1 JOHDANTO.....	7	3.7	Pohdinta .....	15
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT .....	8	4 KUSTANNUKSET .....	16	
2.1 Arvioitava lääke ja sen käyttöaiheet.....	8	4.1	Ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamat kustannus-vaikuttavuusanalyysit .....	16
2.2 Metastaattisen haimasyövän ensilinjan hoitovaihtoehdot.....	8	4.2	Arvioitavan lääkehoidon ja hoitovaihtoehtojen hinta.....	17
2.3 Annosteluun liittyvät näkökohdat.....	8	4.3	Arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna....	17
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS .....	9	4.4	Arvioitavan lääkehoidon budjettivaikutus .....	20
3.1 Arvioitavan lääkehoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	9	4.5	Pohdinta .....	20
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	10	LÄHTEET .....	21	
3.3 Arvioitavan lääkehoidon vaikutukset hoidon lopputuloksiin .....	10	LIITTEET.....	23	

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nab-paklitakseli haiman adenokarsinooman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 10/2016. 24 s. ISBN 978-952-5624-67-0.**

Haimasyöpä on huonoennusteinen syöpä, jossa suhteellinen elossaololuku yhden vuoden kuluttua diagnoosista on naisilla 27 % ja miehillä 25 %. Noin 80 % kaikista haimasyöivistä on adenokarsinomia, jotka ovat lähtöisin haimatiehien soluista (duktaalisia). Paklitakselia albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmisteena (nab-paklitakseli) voidaan käyttää yhdessä gemsitabiinin kanssa metastoittaneen haiman adenokarsinooman ensilinjan hoitoon.

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa on verrattu gemsitabiini-monoterapiaan yhdessä faasin III tutkimuksessa (MPACT-tutkimus). Yhdistelmähoitoa ei ole verrattu faasin III tutkimuksissa muihin tavanomaisiin hoitovaihtoehtoihin kuten FOLFIRINOX-hoitoon tai oireenmukaiseen hoitoon.

MPACT-tutkimuksessa nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli 2,1 kuukautta pidempi kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (8,7 kk vs. 6,6 kk; hasardisuhde 0,72; 95 %:n LV 0,62–0,83). Elosaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 1,8 kuukautta pidempi kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (5,5 kk vs. 3,7 kk; hasardisuhde 0,69; 95 %:n LV 0,58–0,82).

Vakavat (asteen 3–4) haittavaikutukset olivat yleisempiä nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla (77 %) kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (51 %). Esimerkiksi perifeeristä neuropatiaa, väsymystä ja ripulia esiintyi enemmän yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kuin gemsitabiini-ryhmän potilailla. Erityisesti 75 vuotta täytäneillä potilailla yhdistelmähoitoon liittyi enemmän vakavia haittavaikutuksia.

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääkekustannukset ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 21 000 euroa, mikäli hoito kestää keskimäärin 4,8 kuukautta. Jos yhdistelmähoitoa saa Suomessa vuosittain noin 170 potilasta, kustannukset ovat noin 3,6 miljoonaa euroa.

Hoidollisesta näkökulmasta nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoito soveltuu lähinnä vain hyväkuntoisille edennyttä haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka ovat valmiita sietämään hoidosta aiheutuvia haittoja. Tutkimustulosten sovellettavuus käytännön hoitoon on joiltakin osin kyseenalainen, sillä tutkimuspotilaat ovat selkeästi parempikuntoisia ja nuorempia kuin käytännössä Suomessa hoidettavat potilaat.

Kustannusten näkökulmasta nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon käyttö voi olla perusteltua, mikäli sen hinnasta myönnetään merkittävä alennus. Yhdistelmähoidon käyttöä on suositeltu ehdollisena hinnanalennukselle myös muissa maissa, esimerkiksi Ruotsissa. Lisäksi kustannusten ja hyötyjen suhde saataisiin paremmaksi, mikäli Suomesakin olisi markkinoilla 100 mg:n pakkauksen lisäksi myös 250 mg:n pakkaus. Tällä tavoin lääkehävikin ja siihen liittyvien turhien kustannusten määrää voitaisiin vähentää.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisäätöihin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Muiden arviointien ohella Fimea tuottaa arviointikoosteita, jotka perustuvat kirjallisuuskatsaukseen, ulkomaisiin arviointeihin tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Tässä arviointikoosteessa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# RESUMÉ

---

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nab-paklitaxel i första linjens behandling av adenocarcinom i bukspottkörteln. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 10/2016. 24 s. ISBN 978-952-5624-67-0.**

Cancer i bukspottkörteln är en cancerform med dålig prognos för vilken det relativa överlevnadstalet ett år efter diagnosen är 27 % för kvinnor och 25 % för män. Omkring 80 % av alla cancerformer i bukspottkörteln är adenocarcinom som härstammar från cellerna i bukspottkörtelgången (duktala). Paklitaxel i form av ett nanopartikelpreparat bundet till albumin (nab-paklitaxel) kan användas tillsammans med gemsitabin för första linjens behandling av metastaserande adenocarcinom i bukspottkörteln.

Kombinerad behandling med nab-paklitaxel och gemsitabin har i en fas III-studie (MPACT-studie) jämförts med gemsitabin-monoterapi. Den kombinerade behandlingen har inte i fas III-studier jämförts med övriga sedvanliga behandlingsalternativ, exempelvis FOLFIRINOX-behandling eller symtomatisk behandling.

I MPACT-studien var medianen för den totala överlevnadstiden (OS) för patienter som fått kombinerad behandling med nab-paklitaxel och gemsitabin 2,1 månader längre än för patienter som fått gemsitabin-monoterapi (8,7 mån. vs. 6,6 mån.; riskkvot 0,72; 95 % konfidensintervall 0,62-0,83). Medianen för progressionsfri överlevnad (PFS) för patienter som fått kombinerad behandling var 1,8 månader längre än för patienter som fått gemsitabin-monoterapi (5,5 mån. vs. 3,7 mån.; riskkvot 0,69; 95 % konfidensintervall 0,58-0,82).

Allvarliga (grad 3–4) biverkningar förekom mer allmänt hos patienterna som fått kombinerad behandling med nab-paklitaxel och gemsitabin (77 %) än hos patienterna som fått gemsitabin-monoterapi (51 %). Hos patienterna som fått kombinerad behandling förekom oftare till exempel perifer neuropati, trötthet och diarré än hos patienterna i gemsitabin-gruppen. Särskilt hos patienter som fyllt 75 år var den kombinerade behandlingen förenad fler allvarliga biverkningar.

De totala kostnaderna för kombinerad behandling med nab-paklitaxel och gemsitabin (läkemedelskostnader och doseringskostnader) per patient uppgår till cirka 21 000 euro, om behandlingen pågår i genomsnitt 4,8 månader. Om ungefär 170 patienter får den kombinerade behandlingen årligen i Finland uppgår kostnaderna till cirka 3,6 miljoner euro.

Ur en behandlingsmässig synvinkel betraktat lämpar sig kombinerad behandling med nab-paklitaxel och gemsitabin i första hand endast för patienter med adenocarcinom i bukspottkörteln som är i gott skick och som är förberedda att uthärda biverkningarna av behandlingen. Tillämpning av forskningsresultaten på praktisk behandling kan ifrågasättas till vissa delar eftersom patienterna i studien är i klart bättre skick och yngre än de patienter som i praktiken ska behandlas i Finland.

Ur en kostnadsmässig synvinkel betraktat kan användning av kombinerad behandling med nab-paklitaxel och gemsitabin vara motiverad, om en betydande rabatt beviljas på priset. Användning av den kombinerade behandlingen har rekommenderats även i andra länder på villkor att priset sänks, exempelvis i Sverige. Dessutom skulle förhållandet mellan kostnaderna och nyttan bli bättre, om det på marknaden i Finland skulle utöver förpackningen på 100 mg även finnas en förpackning på 250 mg. Genom detta skulle det vara möjligt att minska på läkemedelssvinnet och de onödiga kostnaderna i samband med det.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar utöver övriga utvärderingar även utvärderingssammanfattningar som grundar sig på litteraturoversikter, utländska utvärderingar och resultatet av en för ändamålet lämplig ursprunglig undersökning. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärderingssammanställning ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# ABSTRACT

---

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nab-paclitaxel in the first-line treatment of pancreatic adenocarcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication "Fimea Develops, Assesses and Informs" 10/2016. 24 p. ISBN 978-952-5624-67-0.**

Patients with pancreatic cancer have a poor prognosis, with a one-year survival rate of 27 % for women and 25 % for men. About 80 % of all pancreatic cancers are ductal adenocarcinomas, which originate from the ductal cells of the pancreas. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) can be used in combination with gemcitabine in the first-line treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma.

Nab-paclitaxel and gemcitabine combination therapy was compared with gemcitabine monotherapy in one phase III trial (MPACT study). No phase III trials have compared this combination therapy with other standard treatment options, such as FOLFIRINOX or symptomatic therapies.

The MPACT study showed that patients receiving nab-paclitaxel and gemcitabine had a median overall survival (OS) that was 2.1 months longer than patients receiving gemcitabine monotherapy (8.7 months vs. 6.6 months; hazard ratio 0.72; 95% CI 0.62-0.83). The median progression-free survival (PFS) of patients receiving combination therapy was 1.8 months longer than patients receiving gemcitabine monotherapy (5.5 months vs. 3.7 months; hazard ratio 0.69; 95% CI 0.58-0.82).

Severe (grade 3-4) adverse events were more common in patients receiving combined nab-paclitaxel and gemcitabine (77 %) than in patients receiving gemcitabine monotherapy (51 %). Patients receiving combination therapy more commonly experienced peripheral neuropathy, fatigue and diarrhea than patients in the gemcitabine group. Serious adverse events in combination therapy were more common, particularly in patients aged 75 and older.

The costs of combined nab-paclitaxel and gemcitabine therapy (cost of the medicine and administration) amount to approximately EUR 21,000 per patient if the duration of treatment is approximately 4.8 months. If the combination treatment is given to about 170 patients in Finland per year, the costs will amount to around EUR 3.6 million.

From the therapeutic perspective, nab-paclitaxel and gemcitabine combination therapy may be suitable for relatively fit patients with advanced pancreatic adenocarcinoma who are fit enough to withstand the side effects. However, the applicability of the MPACT-study findings to Finnish setting may be limited, because the study participants are likely to be younger and in better physical condition than patients treated in Finland.

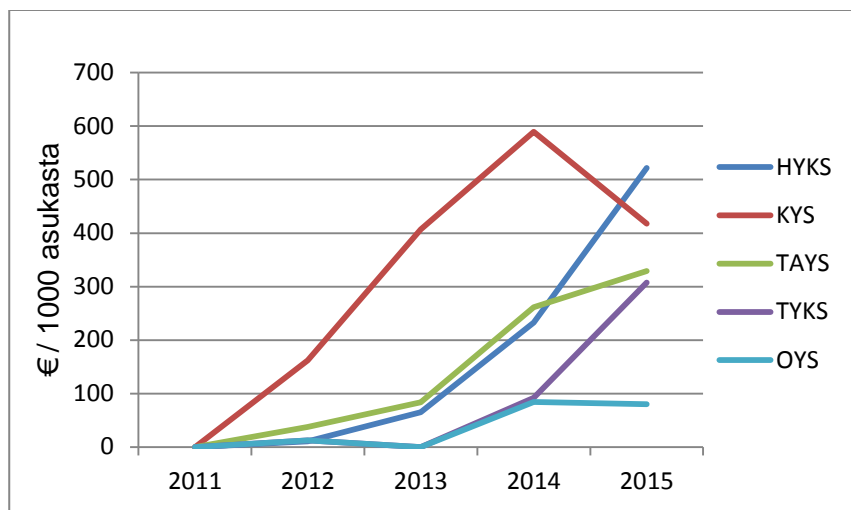
From the economic perspective, nab-paclitaxel and gemcitabine combination therapy may be justified if a significant discount is awarded. Combination therapy, with the proviso of a price discount, is recommended in other countries, such as Sweden. Furthermore, the cost to benefit ratio could be improved by introducing the 250 mg package size to the Finnish markets, in addition to the 100 mg package size. This would help to reduce drug wastage and the related, unnecessary costs.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. In addition to other assessments, Fimea also produces rapid assessments, which are based on literature, existing international assessments, or the results of relevant original research. The results and perspectives presented in this rapid assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# 1 JOHDANTO

Haimasyöpä on huonoennusteinen syöpä. Suhteellinen elossaololuku yhden vuoden kuluttua diagnoosista on naisilla 27 % ja miehillä 25 %. Ennuste on parempi, mikäli kasvain on mahdollista poistaa leikkaamalla. Vuonna 2014 haimasyöpä<sup>1</sup> todettiin Suomessa 1 132 henkilöllä ja haimasyöpään kuoli 1083 henkilöä. Sairastuneista suurin osa (76 %) on 65-vuotiaita tai vanhempia ja merkittävä osa (44 %) on 75 vuotta täyttäneitä. Noin 80 % kaikista haimasyövistä on adenokarsinoomia, jotka ovat lähtöisin haimatiehyn soluista (duktaalisia). (Roberts ym. 2013a, Roberts ym. 2013b, Suomen Syöpärekisteri 2016)

Paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmisteena (nab-paklitakseli) sai myyntiluvan vuonna 2008 rintasyövän hoitoon. Käyttöaihe laajentui vuonna 2013 haiman adenokarsinoman hoitoon, ja vuodesta 2015 lähtien nab-paklitakselilla on ollut käyttöaihe myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Tukkumyyntitilastosta (kuvio 1) on havaittavissa, että väestön lukumäärään suhteutettuna nab-paklitakselin euromääräisessä myynnissä on jonkin verran alueellisia eroja.



**Kuvio 1.** Nab-paklitakselin tukkumyynti (€) tuhatta asukasta kohden erityisvastuualueittain. Vuosien 2011–2015 tukkumyynti on suhteutettu 31.12.2015 väkilukuihin. (IMS Health 2016, Sotkanet/THL 2016)

Tämän arvioinnin tavoitteena on kuvata nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon hoidollisia vaikutuksia ja kustannuksia metastoittaisen haiman adenokarsinoman ensilinjan hoidossa. Tätä aihetta on ehdotettu Fimealle arviointiaiheeksi keväällä 2016. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin taulukossa 1.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on metastoittainen haiman adenokarsinoma
Arvioitava lääkehoito	Nab-paklitakseli yhdessä gemsitabiinin kanssa
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none"><li>- oireenmukainen hoito</li><li>- gemsitabiini-monoterapia</li><li>- FOLFIRINOX-hoito (kalsiumfolinaatti + 5-fluorourasiili + irinotekaani + oksaliplatiini)</li></ul>
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Hoidon hättävähaitteet Elämänlaatu Kustannukset

<sup>1</sup> ICD-10-diagnosikoodi C25



## 2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

### 2.1 Arvioitava lääke ja sen käyttöaiheet

Paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelina (nab-paklitakseli) sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2008. Sen käyttöaiheita aikuisilla potilailla ovat

- Metastaattisen rintasyövän hoito monoterapiana potilailla, joiden metastaattisen sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu
- Yhdessä gemsitabiinin kanssa ensilinjan hoitona potilaille, joilla on metastaattinen haiman adenokarsinooma
- Yhdessä karboplatiinin kanssa ensilinjan hoitona ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastaville potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät sovi

Nab-paklitakselin vaikuttava aine on paklitakseli, mutta aiemmista paklitakselivalmisteista poiketen se on sidottu albumiiniin. In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että albumiini lisää paklitakselin kulkeutumista endoteelisolujen läpi (valmisteyhteenvedo).

Nab-paklitakselin annostelu haiman adenokarsinooman hoidossa on kuvattu liitteessä 1.

### 2.2 Metastaattisen haimasyövän ensilinjan hoitovaihtoehdot

Eurooppalaisen onkologijärjestön (ESMO) suosituksen mukaan (Ducreux ym. 2015) edenneen tai metastaattisen haimasyövän ensilinjan hoitovaihtoehtoja ovat

- **Oireenmukainen hoito** potilaille, joiden suorituskyky on alentunut ja joilla on merkittäviä rinnakkaissairauksia tai hyvin lyhyt elinajan odote
- **Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoito** harkiten potilaille, joiden suorituskyky on ECOG 2 ja joilla on suuri kasvaintaakka (heavy tumour load)
- **Gemsitabiini-monoterapia** potilaille, joiden suorituskyky on ECOG 2 ja/tai bilirubiini-taso on yli 1,5-kertainen normaaliarvon ylärajaan nähden
- **Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoito** tai **FOLFIRINOX-hoito**<sup>2</sup> potilaille, joiden suorituskyky on hyvä (ECOG 0–1) ja bilirubiini-taso on alle 1,5-kertainen normaaliarvon ylärajaan nähden

### 2.3 Annosteluun liittyvät näkökohdat

Hoidon toteutustapa voi vaikuttaa hoitomyöntyvyyteen ja potilaan elämänlaatuun. Esimerkiksi FOLFIRINOX-hoito sekä nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoito eroavat annostelutavoiltaan (liitteet 1 ja 2): Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidossa annostelukertoja on keskimäärin kuukaudessa enemmän (3,3 annostelukertaa) kuin FOLFIRINOX-hoidossa (2,2 annostelukertaa). FOLFIRINOX-infuusion kesto sairaalaolosuhteissa on kuitenkin huomattavasti pidempi (4 tuntia vs. 1 tunti), ja lisäksi infuusio jatkuu kotiolosuhteissa lähes 2 vuorokautta. Infuusion päätyttyä potilas joutuu vielä käymään terveysasemalla poistattamassa infuusioneulan. Näistä syistä johtuen potilaat voivat kokea FOLFIRINOX-hoidon annostelun hankalampana kuin nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon annostelun.

<sup>2</sup> yhdistelmähoito, joka sisältää oksaliplatiinia, kalsiumfolinaattia, irinotekania ja 5-fluorourasiilia. Hoidon toteutus on kuvattu tarkemmin liitteessä 2.



# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

## 3.1 Arvioitavan lääkehoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun<sup>3</sup> avulla etsittiin faasin III satunnaistettuja tutkimuksia, joissa nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa tutkitaan haimasyövän ensilinjan hoidossa. Haussa tunnistettiin 11 viitettä, joista kuusi liittyi faasien I–II tutkimuksiin. Yksi viite hylättiin, koska se käsitteli nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa yhdistettynä kolmannen hoitoon (TH-302). Neljä viitettä (Goldstein ym. 2015, Goldstein ym. 2016, Von Hoff ym. 2013 ja Tabernero ym. 2015) liittyi samaan faasin III tutkimukseen (MPACT).

MPACT-tutkimuksen lisäksi tässä arvioinnissa hyödynnettiin ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamia arviointiraportteja (ks. alaluku 4.1).

### *Faasin III MPACT-tutkimus*

Nab-paklitakselin käyttöaiheen laajennus edenneen haimasyövän hoitoon myönnettiin MPACT-tutkimuksen perusteella (Von Hoff ym. 2013). Kyseessä on satunnaistettu faasin III sokkouttamaton monikeskustutkimus, jossa oli mukana 861 potilasta. Sisäänottokriteerinä oli metastasoinut haiman adenokarsinoma, ja poissulkukriteerejä olivat paikallisesti edennyt tauti tai saarekesolukasvain (islet-cell neoplasm). Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa kemoterapiaa metastasoineen taudin hoitoon, mutta liitännäishoidon sädeherkistäjänä (radiation sensitizer) aiemmin annettu fluorourasiili- tai gemsitabiinihoito sallittiin, mikäli siitä oli kulunut vähintään kuusi kuukautta.

Potilaiden suorituskyky Karnofskyn asteikolla (0–100) tuli olla vähintään 70, ja valtaosalla potilaista (92 %) suorituskyky oli 80–100. Potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 27–88), 42 % potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia<sup>4</sup> ja 10 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Hieman yli puolet (58 %) oli miehiä. 43 % kasvaimista sijaitsi haiman pään alueella, 31 % rungon ja 25 % hännän alueella. Etäpesäkkeet sijaitsivat useimmiten maksan (84 %) tai keuhkojen (39 %) alueella, ja lähes kaikilla potilailla (94 %) metastaasipaikkoja oli enemmän kuin yksi.

Potilaat satunnaistettiin saamaan nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmää (n = 431) tai gemsitabiini-monoterapiaa (n = 430). Nab-paklitakselia annosteltiin 125 mg/m<sup>2</sup> ja gemsitabiinia 1 000 mg/m<sup>2</sup>, molemmat laskimonsisäisenä infuusiona. Ensimmäinen hoitojakso kesti kahdeksan viikkoa, jonka kuluessa yhdistelmähoitoa annosteltiin päivinä 1, 8, 15, 29, 36 ja 43. Gemsitabiini-monoterapiassa annostelu oli kerran viikossa seitsemän viikon ajan. Jatko-hoitona molemmissa ryhmissä noudatettiin neljän viikon hoitojaksoa, jossa annostelupäivät olivat 1, 8 ja 15. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Hoidon keskimääräinen kesto (keskiarvo) oli yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 4,8 kuukautta ja gemitabiiniryhmän potilailla 3,7 kuukautta (EPAR 2014). Ryhmänvaihtoa (crossover) ei sallittu missään vaiheessa satunnaistamisen jälkeen, mutta siitä huolimatta 6 % gemitabiiniryhmän potilaista (n = 27) sai jatkohoitona nab-paklitakselia. Tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen toista syöpähoitoa sai 38 % yhdistelmähoitoryhmän potilaista ja 42 % gemitabiiniryhmän potilaista. Tavallisin jatkohoito molemmissa ryhmissä oli 5-fluorourasiiliin ja oksaliplatinan yhdistelmä (NICE 2015).

Hoitovastetta arvioitiin kahdeksan viikon välein spiraali-tietokonetomografialla tai magneettikuvausella RECIST 1.0 -kriteerien<sup>5</sup> mukaan sekä mittaamalla CA19-9 -pitoisuutta (carbohydrate antigen 19-9). Objektiivista hoitovastetta (ORR) ja elossaoloaikaa ennen taudin

<sup>3</sup> PubMed-haku 14.6.2016: ("nab-paclitaxel" OR "nab-paclitaxel" OR "paclitaxel albumin" OR "Abraxane") AND pancreas\* AND ("cancer" OR "adenocarcinoma"), filter: Clinical Trial

<sup>4</sup> Vertailun vuoksi mainittakoon, että Suomessa vuonna 2014 haimasyöpädiagnoosin saaneista henkilöistä 76 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 44 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Potilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta kliinisen asiantuntijan mukaan suorituskyky on käytännössä useimmiten huonompi kuin MPACT-tutkimuksen potilailla. Näin ollen tutkimuspopulaatio ei vastaa kovin hyvin suomalaisten haimasyöpäpotilaiden joukkoa, ja siksi tutkimustulosten sovellettavuuteen liittyy haasteita.

<sup>5</sup> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.0

etenemistä (PFS) kuvaavista tuloksista esitettiin tutkijoiden arvioon sekä riippumattomaan arvioon perustuvat tulokset. Tässä raportissa käytetään riippumattomaan arvioon perustuvia tuloksia. Tutkimuksen ensisijainen tulostulostuuta oli kokonaiselossaoloaika.

### 3.2 Meneillään olevat tutkimukset

MPACT-tutkimuksen lisäksi Clinical Trials -tietokannasta<sup>6</sup> tunnistettiin kuusi meneillään olevaa faasin III tutkimusta, joissa tarkastellaan nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa haimasyövän hoidossa (taulukko 2). Mukana on ensimmäisen ja toisen hoitolinjan tutkimuksia ja erilaisia haimasyövän levinneisyysasteita (IA–IV). Osassa meneillään olevista tutkimuksista nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmään on lisätty jokin kolmas lääke (esim. ibrutinibi, momelotinibi tai pegyloitu rekombinantti-humaani-hyaluronidaasi (PEGPH20).

**Taulukko 2.** Meneillään olevat faasin III tutkimukset, jotka käsittelevät nab-paklitakselin käyttöä haimasyövän hoidossa.

Tutkimus	Populaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulostulostuuta osalta
NCT02506842	Gemitabiinihoitoon huonosti reagoiva (refractory) haimasyöpä, kuratiivisen leikkauksen jälkeen jälkeen. Taudin levinneisyysaste IA–IIB, 2.hoitolinja	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-paklitakseli + gemitabiini</li> <li>oksaliplatiini + fooliinihappo + fluorourasiili</li> </ul>	300	OS	12/2018
NCT02715804	Aiemmin hoitamaton duktaalinen haiman adenokarsinoma, hyaluronan-high, levinneisyysaste IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>PEGPH20 + nab-paklitakseli + gemitabiini</li> <li>plasebo + nab-paklitakseli + gemitabiini</li> </ul>	420	PFS, OS	10/2018
NCT01964430	Kuuden syklin adjuvanttihoito potilaille, joiden haiman duktaalinen adenokarsinoma on leikkaamalla poistettu	<ul style="list-style-type: none"> <li>nab-paklitakseli + gemitabiini</li> <li>gemitabiini</li> </ul>	846	DFS	4/2019
NCT02101021	Aiemmin hoitamaton metastattinen haiman duktaalinen adenokarsinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>momelotinibi + nab-paklitakseli + gemitabiini</li> <li>plasebo + nab-paklitakseli + gemitabiini</li> </ul>	25	DLTs, OS	7/2016
NCT02436668 (faasi II/III)	Metastasoinut haiman adenokarsinoma (levinneisyysaste IV), ensilinjan hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>ibrutinibi + nab-paklitakseli + gemitabiini</li> <li>plasebo + nab-paklitakseli + gemitabiini</li> </ul>	326	PFS	3/2018
NCT01836432	Paikallisesti edennyt tai "borderline resectable" leikkaushoitoon soveltumaton haimasyöpä, ei etäpesäkkeitä muissa elimissä (distant metastases)	Useita eri lääkkeitä, hoitoharoja ja -skeemoja. Mukana mm. FOLFIRONOX, Algenpantucel-L, gemitabiini, nab-paklitakseli, kapesitabiini, 5-fluorourasiili, sädehoito	302	OS	12/2016

PEGPH20: PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase; FOLFIRONOX: kalsiumfolinaatti + 5-fluorourasiili + irinotekaani + oksaliplatiini; DFS: aika satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen tai kuolemaan (disease free survival); DLTs: ensimmäisen 28 päivän aikana ilmaantuvat kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittavaikutukset (dose limiting toxicities); OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)

### 3.3 Arvioitavan lääkehoidon vaikutukset hoidon lopputuloksiin

MPACT-tutkimuksen keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 3, ja lisäksi tuloksia on käsitelty tarkemmin alaluvuissa 3.3.1–3.3.4.

<sup>6</sup> Clinical Trials -haku 15.6.2016: ("nab paclitaxel" OR "nab-paclitaxel" OR "paclitaxel albumin" OR "Abraxane") AND pancreatic AND ("cancer" OR "adenocarcinoma") | Interventional Studies | Phase 3. Yhdeksän hakutulosta, joista yksi oli MPACT/ABI-007-tutkimus (NCT00844649). Kaksi tutkimusta (NCT00689715 ja NCT02460432) hylättiin, koska ne eivät käsitelleet nab-paklitakselihoitoa

**Taulukko 3.** MPACT-tutkimuksen keskeiset tulokset. OS-mediaani ja elossaolo-osuudet on raportoitu lisäseurannan jälkeen, jolloin 90 % potilaista oli kuollut (Goldstein ym. 2015). Muut tulokset ovat MPACT-tutkimuksen perusanalysistä (Von Hoff ym. 2013).

	Nab-paklitakseli + gemsitabiini (n = 431)	Gemsitabiini (n = 430)	Yhdistelmähoito vs. gemsitabiini, HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani (kk)	8,7	6,6	0,72 <sup>1</sup> (0,62–0,83)
Elosaolo-osuus (% potilaista)			
6 kk	66	55	1,20 <sup>2</sup> 1,08–1,34
12 kk	35	22	1,59 <sup>2</sup> (1,28–1,98)
24 kk	10	5	2,00 <sup>2</sup> (1,21–3,30)
36 kk	4	0	-
42 kk	3	0	-
PFS-mediaani (kk)	5,5	3,7	0,69 <sup>1</sup> (0,58–0,82)
12 kk:n PFS-osuus (% potilaista)	16	9	1,78 <sup>2</sup> (1,23–2,57)
ORR (% potilaista)	23	7	3,19 <sup>2</sup> (2,18–4,66)
CA 19-9 -pitoisuuden väheneminen vähintään 20 % (% potilaista)	61	44	1,39 <sup>2</sup> (1,20–1,60)
CA 19-9 -pitoisuuden väheneminen vähintään 90 % (% potilaista)	31	14	2,21 <sup>2</sup> (1,65–2,97)

<sup>1</sup>Hasardisuhde (HR). HR < 1 tarkoittaa, että yhdistelmähoiton vaikutus on gemsitabiini-monoterapian vaikutusta suotuisampi.

<sup>2</sup>Riskisuhde (RR): RR > 1 tarkoittaa, että yhdistelmähoiton vaikutus on gemsitabiini-monoterapian vaikutusta suotuisampi.

OS: kokonaiselossaoloaika (overall survival); PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate); CA 19-9: carbohydrate antigen 19-9; LV: luottamusväli

### 3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaolo-osuudet

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,1 kuukautta pidempi kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (8,7 kk vs. 6,6 kk; hasardisuhde 0,72; 95 %:n LV 0,62–0,83) (taulukko 3). (Goldstein ym. 2015)

Elosaolo-osuudet olivat nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kaikissa aikapisteissä (6–24 kk) suuremmat kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla. Yhden vuoden elossaolo-osuudet olivat 35 % ja 22 % (riskisuhde 1,59; 95 %:n LV 1,28–1,98), ja kahden vuoden elossaolo-osuudet 10 % ja 5 % (riskisuhde 2,00; 95 %:n LV 1,21–3,30). Kolmen vuoden kohdalla kaikki gemsitabiini-ryhmän potilaat olivat kuolleet ja yhdistelmähoitoa saaneista potilaista oli elossa 4 %. (Taulukko 3) (Goldstein ym. 2015)

### 3.3.2 Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Elosaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS) oli nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 1,8 kuukautta pidempi kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (5,5 kk vs. 3,7 kk; hasardisuhde 0,69; 95 %:n LV 0,58–0,82). (Taulukko 3) (Von Hoff ym. 2013)

Yhden vuoden seurannan jälkeen PFS-osuus oli yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 16 % ja gemsitabiini-ryhmän potilailla 9 % (riskisuhde 1,78; 95 %:n LV 1,23–2,57). (Taulukko 3) (Von Hoff ym. 2013)

Mediaaniaika hoidon epäonnistumiselle (treatment failure) oli nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 1,5 kuukautta pidempi kuin gemsitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (5,1 kk vs. 3,6 kk; hasardisuhde 0,70; 95 %:n LV 0,60–0,80). (Von Hoff ym. 2013)

### 3.3.3 Objektiivinen hoitovaste (ORR)

Objektiivisesti arvioidun täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 23 % nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 7 % gemsitabiini-monoterapiaa saaneista potilaista (riskisuhde 3,19; 95 %:n LV 2,18–4,66). Lähes kaikki hoitovasteet olivat osittaisia, ja ainoastaan yksi yhdistelmähoitoa saanut potilas saavutti täydellisen hoitovasteen. (Taulukko 3) (Von Hoff ym. 2013)

### 3.3.4 Korvikelopputulokset

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 61 %:lla ja gemsitabiini-monoterapiaa saaneista potilaista 44 %:lla CA 19-9 pitoisuus laski vähintään 20 % lähtötilanteeseen verrattuna (riskisuhde 1,39; 95 %:n LV 1,20–1,60). Vastaavasti 31 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 14 %:lla gemsitabiiniryhmän potilaista CA 19-9 -pitoisuus laski vähintään 90 % (riskisuhde 2,21; 95 %:n LV 1,65–2,97). (Taulukko 3) (Von Hoff ym. 2013)

CA 19-9 -pitoisuuden (carbohydrate antigen 19-9) tulokset mitattiin suurimmalta osalta (87 %, n = 750) MPACT-tutkimuksen potilaista. Lähtötilanteessa CA 19-9 -pitoisuus oli yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä 2 294 U/ml (vaihteluväli 1,9 – 6 159 233) ja gemsitabiini-ryhmässä 2 759 U/ml (0,3 – 12 207 654). (Von Hoff ym. 2013)

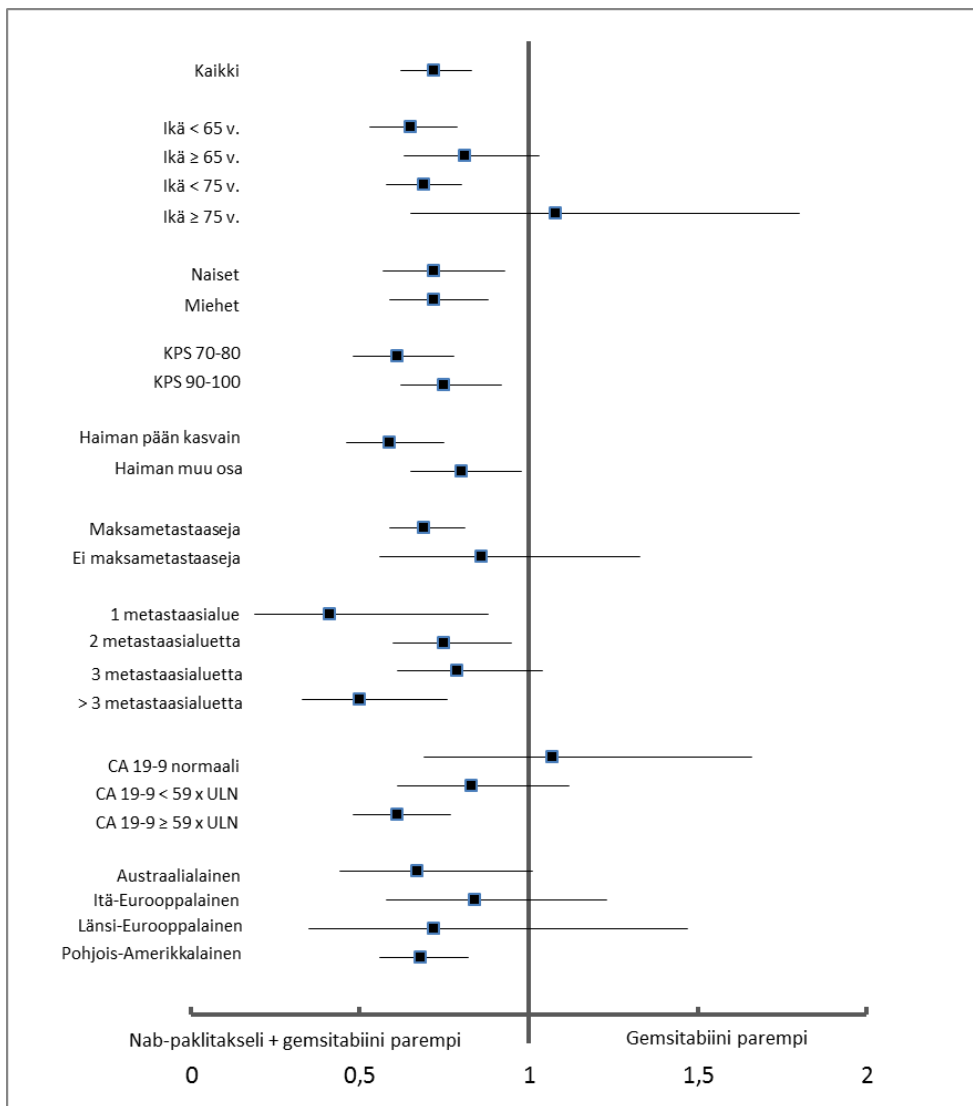
### 3.3.5 Potilaiden raportoidut lopputulokset

MPACT-tutkimuksessa ei tiettävästi selvitetty nab-paklitakselin vaikutusta potilaiden elämänlaatuun.

## 3.4 Alaryhmäanalyysit

Pääsääntöisesti nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon vaikutus suhteessa gemsitabiini-monoterapiaan on samansuuntainen eri alaryhmissä (kuvio 2). Alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä hoidon kohdentamista varten. Esimerkiksi näyttöä yhdistelmähoidon vaikutuksista  $\geq 75$ -vuotiailla on hyvin niukasti. Sen takia alaryhmäanalyysin perusteella ei voida tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä siitä, että yhdistelmähoidon teho olisi huonompi iäkkäillä potilailla, vaikka alaryhmäanalyysin tulokset jossain määrin tähän suuntaan viittaavatkin.

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaavat joiltakin osin siihen, että paras hyöty yhdistelmähoidosta gemsitabiiniin verrattuna voi olla saavutettavissa potilailla, joilla CA 19-9-pitoisuus on korkea ( $\geq 59$  x normaalipitoisuuden yläraja). Pääsääntöisesti nämä potilaat ovat huonoennusteisia (Goldstein ym. 2015, Von Hoff ym. 2013), joskaan CA 19-9 -pitoisuuden asema itsenäisenä taudin ennustetekijänä ei ole yksiselitteinen (Tabernero ym. 2015). Alaryhmäanalyysin tulokset kokonaiselossaoloajan osalta on esitetty kuviossa 2.



**Kuvio 2.** Nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidon vaikutukset kokonaisselossaoloaikaan (hasardisuhde, 95 %:n LV) MPACT-tutkimuksen eri alaryhmissä (muokattu lähteistä EPAR 2014 ja Von Hoff ym. 2013). **KPS** = suoritustakyky Karnofskyn asteikolla (0–100); **CA 19-9** = carbohydrate antigen 19-9; **ULN** = normaalipitoisuuden yläraja.

### 3.5 Epäsuorat vertailut

Nab-paklitakselia ei ole faasin III kliinisissä tutkimuksissa verrattu FOLFIRINOX-hoitoon eikä oireenmukaiseen hoitoon.

FOLFIRINOX-hoitoa on yhdessä faasin III tutkimuksessa verrattu gemitabiini-hoitoon (Conroy ym. 2011). Näin ollen nab-paklitakseli-hoidolla ja FOLFIRINOX-hoidolla on yhteinen vertailuhoito, mikä periaatteessa mahdollistaisi epäsuoran vertailun. Tutkimusten populaatioissa on kuitenkin merkittäviä eroja, minkä vuoksi epäsuora vertailu ei ole mielekäs. Vastavaan päätelmään on päädytty myös ulkomaisissa arviointiyrityksissä (CADTH 2014, NICE 2015).

### 3.6 Arvioitavan lääkehoidon turvallisuus

MPACT-tutkimuksessa vakavat (asteen 3–4) haittavaikutukset olivat yleisempiä nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidoa saaneilla potilailla (77 %) kuin gemitabiini-monoterapiaa saaneilla potilailla (51 %). Kuolemaan johtaneet (asteen 5) haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä molemmissa hoitoryhmissä (4 %). (Taulukko 4)

Hematologisista hättävähäikutuksista neutropeniaa ja leukopeniaa esiintyi jonkin verran enemmän yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla, ja he saivat myös enemmän (valkosolu)kasvutehijöitä kuin gemsitabiini-ryhmän potilaat. Anemian ja trombositopenian esiintyvyydessä ei ryhmien välillä ollut juurikaan eroa. (Taulukko 4)

**Taulukko 4.** *Esimerkkejä hättävähäikutuksista (% potilaista) MPACT-tutkimuksessa (Goldstein ym. 2015).*

	Nab-paklitakseli + gemsitabiini (n = 405)		Gemsitabiini (n = 388)	
Vähintään yksi asteen 3–4 haitta	77		51	
Kuolemaan johtanut haitta <sup>1</sup>	4 (n = 18)		4 (n = 18)	
Hoidon keskeyttämiseen johtanut (hoitoon liittyvä) haitta <sup>2</sup>	35 (n = 149/421)		24 (n = 95/402)	
	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Hematologiset haitat				
Neutropenia	73	38	58	27
Leukopenia	88	31	77	16
Trombosytopenia	75	13	70	10
Anemia	97	14	96	13
Annettu kasvutekijöitä	26		15	
Muut kuin hematologiset haitat				
Väsymys (fatigue)	54	18	37	7
Perifeerinen neuropatia	52	18	5	0
Ripuli	37	6	13	1

Hättävä-aste 1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vakava, 4=henkeä uhaava, 5=kuoleman aiheuttava hättävähäikutus

<sup>1</sup>Lähde: Von Hoff ym. 2013

<sup>2</sup>Lähde: EPAR 2014

Ei-hematologisista hättävähäikutuksista perifeeristä neuropatiaa, väsymystä ja ripulia esiintyi enemmän yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kuin gemsitabiini-ryhmän potilailla (taulukko 4). Perifeerinen neuropatia oli yleisin syy hoidon keskeyttämiseen yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä (NICE 2015). Asteen 4 perifeeristä neuropatiaa ei esiintynyt yhdelläkään potilaalla, mutta 71 yhdistelmähoitoa saaneista potilaista (18 %) koki asteen 3 perifeerisen neuropatian. Heistä 31 potilaalla (44 %) perifeerinen neuropatia korjaantui tai jäi enintään asteen 1 hättävähäikutukseksi. Suurimmalle osalle (56 %, n = 40) potilaista, jotka kokivat asteen 3 perifeerisen neuropatian, tämä hättävähäikutus jäi siis ilmeisesti pysyväksi. (Goldstein ym. 2015)

Perifeerisen neuropatian (erityisesti hättävä-aste 3) on todettu olevan yhteydessä pidempään hoitoaikaan ja parempaan hoidon vaikuttavuuteen. Tämä johtunee siitä, että kasvaimen reagoidessa hoitoon hoitoaika on yleensä pidempi, jolloin todennäköisyys hättävähäikutusten kuten perifeerisen neuropatian ilmaantumiselle kasvaa. (Goldstein ym. 2016)

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla iäkkäillä (≥ 75-vuotiailla) potilailla vakavat hättävähäikutukset ja hoidon lopettamiseen johtaneet hättävähäikutukset olivat yleisempiä kuin nuoremmilla potilailla. Myös kuolemaan johtaneita hättävähäikutuksia ilmeni enemmän 75 vuotta täyttäneillä kuin alle 75-vuotiailla (yhdistelmähoitoa saaneista 75 vuotta täyttäneistä potilaista 13 %:lla ja gemsitabiiniryhmässä 5 %:lla) (EPAR 2014). Siksi yhdistelmähoidon aloittaminen iäkkäille potilaille on harkittava huolellisesti ja erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaan suorituskykyyn, muihin sairauksiin ja lisääntyneeseen infektorisiin. (Valmisteyhteenveto)

FOLFIRINOX-hoitoon verrattuna Nab-paklitakselin turvallisuutta ei ole tutkittu. Kliinisen kokemuksen mukaan nab-paklitakseli-hoitoon liittyvät hättävähäikutukset voivat olla vakavia, mutta ne ovat suurimmaksi osaksi kuitenkin hallittavissa. Siksi nab-paklitakselin hättäprofiilia voidaan pitää suotuisana FOLFIRINOX-hoitoon verrattuna (NICE 2015).

### 3.7 Pohdinta

MPACT-tutkimuksen mukaan nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidolla voidaan saavuttaa (lähinnä hyväkuntoisilla potilailla) vain noin kahden kuukauden elossaoloaikahyöty gemitabiini-monoterapiaan verrattuna. Tulos näyttää kuitenkin suotuisalta siinä mielessä, että haimasyövän ennuste on useimmiten huono ja lähes kolme neljäsosaa potilaista kuolee vuoden kuluessa diagnoosista.

Yhdistelmähoitoon liittyy enemmän vakavia haittavaikutuksia kuin gemitabiini-monoterapiaan, ja esimerkiksi perifeerinen neuropatia jää usein pysyväksi haitaksi. Haittavaikutuksilla on väistämättä vaikutuksia potilaan elämänlaatuun. Erityisesti 75 vuotta täyttäneillä potilailla yhdistelmähoitoon liittyy enemmän vakavia haittavaikutuksia, ja tutkimusnäyttöä yhdistelmähoidon hyödyistä iäkkäillä potilailla on hyvin niukasti.

Toistaiseksi ei ole saatavilla tutkimusnäyttöä yhdistelmähoidon käytöstä adjuvanttihoitona tai toisen tai myöhemmän linjan hoitona (CADTH 2014). Nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa ei ole suoraan verrattu FOLFIRINOX-hoitoon, eikä käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella ole mahdollista tehdä luotettavasti myöskään epäsuoraa vertailua näiden hoitojen välillä (CADTH 2014, NICE 2015). Nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa ei ole verrattu faasin III tutkimuksissa myöskään oireenmukaiseen hoitoon.

Arvioinnin perusteella nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoito soveltuu lähinnä vain hyväkuntoisille edennyttä haiman adenokarsinoomaa sairastaville potilaille, jotka ovat valmiita sietämään hoidosta aiheutuvia haittoja. Tutkimustulosten sovellettavuus käytännön hoitoon on joiltakin osin kyseenalainen, sillä tutkimuspotilaat ovat selkeästi parempikuntoisia ja nuorempia kuin käytännössä Suomessa hoidettavat potilaat. Esimerkiksi 92 % MPACT-tutkimuksen potilaista oli hyväkuntoisia (suorituskyky Karnofskyn asteikolla 80–100) ja vain 42 % oli 65 vuotta täyttäneitä. Suomalaisen haimasyöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta kliinisen asiantuntijan mukaan suorituskyky on käytännössä useimmiten huonompi kuin MPACT-tutkimuksen potilailla. Lisäksi 76 % haimasyöpädiagnoosin saaneista henkilöistä on 65 vuotta täyttäneitä ja 44 % on 75 vuotta täyttäneitä (Suomen Syöpärekisteri 2016).

Myös ulkomaisten arviointiyrityksien raporteissa on jonkin verran pohdittu nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidon kohdentamista. Skotlantilaisten kliinisten asiantuntijoiden mukaan yhdistelmähoitoa voitaisiin käyttää gemitabiini-monoterapian sijaan sekä hyväkuntoisille potilaille, jotka eivät siedä FOLFIRINOX-hoitoa tai FOLFIRINOX-hoito on vasta-aiheinen (SMC 2015). Englannin ja Walesin arvioinnin mukaan yhdistelmähoidon käyttöä voisi harkita potilaille, jotka ovat riittävän hyväkuntoisia saadakseen kahden valmisteeseen kemoterapiaa, mutta FOLFIRINOX-hoito ei sovellu käytettäväksi (NICE 2015). Hoitovaihtoehtoja valitessa tulee suorituskyvyn lisäksi huomioida myös muut tekijät kuten liitännäissairaudet, potilaan ikä, potilaan mielipide ja hoidon saatavuus (NICE 2015).



# 4 KUSTANNUKSET

Taloudellisen arvioinnin lähtökohtana olivat ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamat kustannus-vaikuttavuusanalyysit. Niistä saatua tietoa (esim. ihon pinta-ala, arvio potilasmäärästä) hyödynnettiin Fimean laatimassa budjettivaikutusanalyysissä.

Kustannukset laskettiin potilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,7 m<sup>2</sup>. Tämä vastaa ruotsalaisessa arvioinnissa käytettyä haimasyöpäpotilaan ihon pinta-alaa (TLV 2014). Analyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, ja kustannuksia tarkasteltiin yhden vuoden ajanjaksolta.

Kustannusten arvioinnissa nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidon vertailuhoidoina käytettiin gemitabiini-monoterapiaa ja FOLFIRINOX-hoitoa. Nykyisen hoitokäytännön mukaan nämä ovat tavanomaisia hoitovaihtoehtoja metastasoineen haimasyövän hoidossa (ks. alaluku 2.2). FOLFIRINOX-hoidon kliinistä vaikuttavuutta ei kuitenkaan ollut mahdollista verrata nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoon suoraan eikä epäsuorasti (ks. alaluku 3.5). FOLFIRINOX-hoitoa ei käytetty vertailuhoidona myöskään ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamissa analyysissä.

## 4.1 Ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamat kustannus-vaikuttavuusanalyysit

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja haettiin Englannin ja Walesin (NICE), Kanadan (CADTH), Norjan (NoMA), Ruotsin (TLV), Saksan (IGWiG) ja Skotlannin (SMC) arviointiyksiköiden julkaisuista. Norjan ja Saksan yksiköistä ei löytynyt arviointeja nab-paklitakselin käytöstä haimasyövän hoidossa. Alla on kuvattu lyhyesti muiden maiden arviointien tuloksia ja nab-paklitakselin käyttöön liittyviä linjauksia. Arviointien tuloksissa on maiden välillä suurta vaihtelua, mikä johtunee erilaisista arviointimenetelmistä. Esimerkiksi arvioinnissa käytetty lääkkeen hinta voi olla listahinta tai hintaneuvottelujen perusteella alennettu hinta.

### **Kanada**

Kanadassa suositellaan nab-paklitakselin käyttöä yhdessä gemitabiinin kanssa leikkaushoitoon soveltumattoman tai metastasoineen haiman adenokarsinooman ensilinjan hoitoon seuraavin edellytyksin:

- Hintaneuvotteluiden avulla hoidon kustannusvaikuttavuus gemitabiini-monoterapiaan verrattuna saadaan hyväksyttävälle tasolle.
- Potilaan suorituskyky on Karnofskyn asteikolla 100–70 tai ECOG-asteikolla 0–2.

Kanadalaisessa arvioinnissa nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa verrattiin gemitabiini-monoterapiaan, sillä epäsuoraa vertailua FOLFIRINOX-hoitoon pidettiin liian epäluotettavana. Arvioinnissa käytetyllä luottamuksellisella hinnalla nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa ei voitu pitää kustannus-vaikuttavana gemitabiini-monoterapiaan verrattuna. (CADTH 2014)

### **Englanti ja Wales**

Englannin ja Walesin alueella ei suositella nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa metastaattisen haiman adenokarsinooman ensilinjan hoitoon. Inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) eli yhdistelmähoidolla saavutetun laatupainotetun lisäelinvuoden (QALY) hinta gemitabiini-monoterapiaan verrattuna oli arvion mukaan noin 73 000–79 000 £ (noin 100 000–108 000 euroa). Yhdistelmähoidon ei siis katsottu olevan kustannus-vaikuttavaa gemitabiini-monoterapiaan verrattuna. (NICE 2015)

### **Skotlanti**

Skotlannissa suositellaan nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa metastaattisen haiman adenokarsinooman ensilinjan hoitoon. Inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) eli yhdistelmähoidolla saavutetun laatupainotetun lisäelinvuoden

hinta gemsitabiini-monoterapiaan verrattuna oli arvion mukaan noin 53 000 £ (noin 73 000 euroa). Arvioinnissa huomioitiin, että kyseessä on harvinaissairaus ja elämän loppuvaiheen hoito (end of life / orphan medicine process). (SMC 2015)

## Ruotsi

Tukholman alueen maakäräjillä on tehty linjaus, että nab-paklitakselia yhdessä gemsitabiinin kanssa voidaan käyttää edenneen haimasyövän ensilinjan hoitona seuraavin edellytyksin:

- Myyntiluvan haltijan kanssa neuvotellaan nab-paklitakselille hinnanalennus, joka tuo hoidolla saavutetun lisäelinvuoden hinnan gemsitabiini-monoterapiaan verrattuna hyväksyttävälle tasolle.
- Kaikkia hoidettuja potilaita tulee seurata koordinoitusti kansallisen rekisterin avulla. (NLT-gruppen 2014)

Ruotsalaisessa kustannus-vaikuttavuusanalyysissä (TLV 2014) nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitoa verrattiin gemsitabiini-monoterapiaan. Inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) eli yhdistelmähoidolla saavutetun laatu-painotetun lisäelinvuoden (QALY) hinta oli 1,4 miljoonaa kruunua (noin 157 000 euroa). Nab-paklitakselin hinta oli merkittävin ICER-arvoon vaikuttava tekijä. TLV arvioi, että ICER-arvo olisi 800 000 kruunua/QALY (noin 90 000 euroa), mikäli nab-paklitakselin hinta pienenesi puolella (50 %).

## 4.2 Arvioitavan lääkehoidon ja hoitovaihtoehtojen hinta

Nab-paklitakselin, gemsitabiinin ja FOLFIRINOX-hoidon annosteluohjeet on esitetty liitteissä 1 ja 2. Näiden lääkehoitojen keskimääräiset kuukausittaiset lääkekustannukset potilasta kohden on esitetty taulukossa 5.

Nab-paklitakselia on Suomessa saatavilla 100 mg:n pakkauksina<sup>7</sup>, ja yhden pakkauksen tukkumyyntihinta on 380,00 euroa. Esimerkkipotilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,7 m<sup>2</sup>, yhteen annostelukertaan tarvitaan 213 mg nab-paklitakselia. Tämä tarkoittaa kolmea 100 mg:n pakkausta. MPACT-tutkimuksessa nab-paklitakselin annostusta jouduttiin pienentämään siten, että 71 % kaikista annoksista oli täysiä annoksia (125 mg/m<sup>2</sup>) ja 29 % oli alennettuja annoksia (tarkkaa annoskokoa ei tiedetä) (Von Hoff ym. 2013). Mikäli annosta pienennetään valmisteyhteenvedon ohjeen<sup>8</sup> mukaisesti tasolle 1 tai 2, esimerkkipotilaalle riittää yhteen annostelukertaan kaksi 100 mg:n pakkausta. Fimean perusanalyysissä käytettiin laskentamallia, jossa esimerkkipotilas sai kolme pakkausta nab-paklitakselia 71 %:lla annostelukerroista ja kaksi pakkausta 29 %:lla annostelukerroista. Tällöin yhden annostelukerran keskimääräiset lääkekustannukset nab-paklitakselille ovat 1029,79 euroa olettaen, ettei ylijäävää osuutta injektiopullosta voida hyödyntää.

FOLFIRINOX-hoito koostuu kalsiumfolinaatista, 5-fluorourasiilista, irinotekaanista ja oksaliplatiinista. Kaikille näille lääkeaineille on saatavilla useita eri pakkausvaihtoehtoja. Kustannuksia laskettaessa huomioitiin kustannuksiltaan edullisin vaihtoehto kesäkuun 2016 hintatietojen mukaan. FOLFIRINOX-hoidon lääkekustannukset esimerkkipotilaalle olivat 127,29 euroa/annostelukerta. Vastaavasti gemsitabiinin lääkekustannukset olivat 30,55 euroa/annostelukerta riippumatta siitä, annosteltiinko sitä monoterapiana vai yhdessä nab-paklitakselin kanssa.

## 4.3 Arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoitojen kokonaiskustannukset potilasta kohden ovat noin 21 000 euroa (taulukko 5). Kustannukset ovat noin 17 000 euroa suuremmat kuin gemsitabiini-monoterapiassa ja noin 16 000 euroa suuremmat kuin FOLFIRINOX-hoidon kustannukset. Kokonaiskustannuksissa huomioitiin lääkekustannukset ja annostelukustannukset hoidon keston mukaan. Gemsitabiini-monoterapiassa ja FOLFIRINOX-hoidossa annostelukustannukset olivat moninkertaiset lääkekustannuksiin verrattuna.

<sup>7</sup> Valmisteyhteenvedon mukaan nab-paklitakselista (Abraxane®) on olemassa myös 250 mg:n pakkaus, mutta se ei ole saatavilla Suomessa.

<sup>8</sup> Valmisteyhteenvedon mukaan 1. annostason pienentäminen tarkoittaa annostelua 100 mg/m<sup>2</sup> ja 2. annostason pienentäminen tarkoittaa annostelua 75 mg/m<sup>2</sup>. Mikäli annosta täytyy tämän lisäksi edelleen pienentää, hoito lopetetaan.

**Taulukko 5.** Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon sekä vertailuhoitojen kustannukset. Lääkekustannukset perustuvat tukkumyyntihintoihin, ja ne on laskettu potilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,7m<sup>2</sup>.

	Nab-paklitakseli + gemsitabiini	Gemsitabiini	FOLFIRINOX
Lääkekustannukset kuukaudessa (€)	3 465	116 <sup>1</sup> 100 <sup>2</sup>	277
Hoidon kesto (kk)	4,8	3,7	4,8
Lääkekustannukset (€)	16 619	396	1 327
Annostelukustannukset (€)	4 838	4 010	3 763
Kokonaiskustannukset (€)	21 457	4 406	5 089
Nab-P + Gem -hoidon lisäkustannus (€)	-	17 051	16 368

<sup>1</sup>Aloitushoidon arvioitu kuukausihinta ensimmäisen 8 hoitoviikon ajalta. Aluksi gemsitabiinia annostellaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, jonka jälkeen yhden viikon tauko.

<sup>2</sup>Jatkohoidon kuukausihinta. Jatkohoitona gemsitabiinia annostellaan kerran viikossa 3 peräkkäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään yhden viikon tauko.

### Hoidon kesto

Nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon keskimääräiseksi kestoksi arvioitiin noin 4,8 kuukautta ja gemsitabiini-monoterapian kestoksi noin 3,7 kuukautta. Nämä ovat hoidon keskimääräisiä kestoja (keskiarvoja) MPACT-tutkimuksessa (EPAR 2014). FOLFIRINOX-hoidon kesto oletettiin yhtä pitkäksi kuin nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon kesto (4,8 kuukautta).

### Annostelukustannukset

Kaikki arvioinnissa mukana olevat hoidot annostellaan laskimonsisäisesti sairaalassa tai sairaalaa vastaavissa olosuhteissa. Annostelukustannuksena käytettiin syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta vuodelta 2011 (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2016) muunnettiin vastaamaan vuoden 2016 hintatasoa. Tällöin yhden annostelukerran kustannukseksi saatiin 309,51 euroa.

Gemsitabiini-infuusio kestää 30 minuuttia, nab-paklitakselin ja gemsitabiinin infuusio yhteensä 60 minuuttia ja FOLFIRINOX-infuusio kestää sairaalaolosuhteissa noin neljä tuntia. Näiden infusioiden annostelukustannusten oletettiin olevan samat infuusion kestosta riippumatta. Sairaalassa annetun neljän tunnin infuusion jälkeen FOLFIRINOX-hoito jatkuu vielä potilaan kotona, jossa hän saa ihonalaiseen keskuslaskimoporttiin 46 tunnin ajan 5-fluorourasiiliä. Koti-infusiolle ei laskettu kustannuksia, mutta oletuksena oli, että infuusion päätyttyä potilas käy terveysasemalla poistattamassa infuusioneulan. Sairaanhoidajan avovastaanottokäynnin kustannukseksi laskettiin 51,53 euroa (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2016).

### Tukilääkityksen kustannukset

Tukilääkityksellä tarkoitetaan tässä yhteydessä esimerkiksi pahoinvointilääkkeitä, ripulilääkkeitä tai valkosolukasvutekijää, joita käytetään ennaltaehkäisevästi syöpähoitojen yhteydessä. Valmisteyhteenvedon mukaan nab-paklitakselihoito ei vaadi esilääkitystä, mutta klinisen asiantuntijan mukaan useimmiten käytetään kuitenkin pahoinvointilääkitystä. FOLFIRINOX-hoitoon liittyen tukilääkkeitä käytetään enemmän, ja niiden kustannukset voivat olla suuremmat. Mikäli käytetään esimerkiksi valkosolukasvutekijää, yksittäisen kasvutekijäannoksen veroton vähittäismyyntihinta voi valmisteesta riippuen vaihdella alle sadasta eurosta lähes tuhanteen euroon. Toisaalta esimerkiksi FOLFIRINOX-hoidon pivotaalitutkimuksessa (Conryo ym. 2011) ei käytetty valkosolukasvutekijää (filgrastiimia) ensisijaisena tukihoitona, mutta sitä voitiin käyttää harkiten korkean riskin potilaille. Tukilääkityksen käytössä voi siis olla huomattavia potilaskohtaisia ja alueellisia eroja, joiden vuoksi kustannusten arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta. Siksi tukilääkityksen kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä.

### Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa nab-paklitakselin ja gemsitabiinin yhdistelmähoidon kokonaiskustannuksiin.

Tätä voidaan havainnollistaa esimerkiksi, jossa hoitoryhmien välinen ero haittavaikutuksen ilmaantuvuudessa on 10 %, ja haittavaikutuksen hoidon kustannus potilasta kohden on 1 000 euroa. Tällöin vaikutus eroon hoitovaihtoehtojen keskimääräisissä potilaskohtaisissa kokonaiskustannuksissa on 100 euroa.

## Herkkyyssanalyysit

Hoidon lääkekustannuksiin vaikuttavat esimerkiksi hoidon kesto, nab-paklitakselin pakkaus-koko (lääkehävikki) ja sairaaloille mahdollisesti myönnetty alennukset nab-paklitakselin hin-nasta. Taulukkoon 6 on koottu yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tulokset, jotka havainnollis-tavat näiden tekijöiden vaikutusta potilaskohtaisiin lääkekustannuksiin. Herkkyyssanalyysissä ei huomioitu annostelukustannuksia. Lääkekustannukset muodostavat 77 % arvioitavan lää-kehoidon kokonaiskustannuksista.

**Taulukko 6.** *Hoidon keston, lääkehävikin, pakkauskoon ja hinnanalennuksen vaikutus lääkekustannuksiin (€). Yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tulokset. Kustan-nukset on laskettu potilaalle, jonka ihon pinta-ala on 1,7m<sup>2</sup>.*

	Nab-paklitakseli + gemsitabiini	Lisäkustannukset gem- sitabiini-monoterapiaan verrattuna	Lisäkustannukset FOLFIRINOX-hoitoon verrattuna
Perusanalyysi	16 619	16 223	15 292
Ei lääkehävikkiä <sup>1</sup> (ylijäävä osuus nab- paklitakselistä hyödynnetään)	12 368	11 972	11 042
Hoidon kesto ± 50 % <sup>2</sup>	8 309–24 928	8 096–24 350	7 646–23 269
Nab-paklitakselistä 250 mg:n pakkaus käytettävissä <sup>3</sup>	14 467	14 071	13 140
Nab-paklitakselin hinnanalennus 10 % <sup>4</sup>	15 005	14 609	13 678
Nab-paklitakselin hinnanalennus 20 % <sup>4</sup>	13 391	12 995	12 064
Nab-paklitakselin hinnanalennus 30 % <sup>4</sup>	11 776	11 381	10 450

<sup>1</sup>Nab-paklitakselin lääkekustannukset laskettu milligramma-hinnan mukaan olettaen, että 71 % annoksista on täysiiä annoksia (125 mg/m<sup>2</sup>) ja 29 % annoksista on pienennettyjä annoksia valmisteyhteenvedon mukaisen 1. annostason mukaan (100 mg/m<sup>2</sup>). Muiden lääkkeiden hinnat on laskettu pakkauskoon mukaisesti kuten perusanalyysissä.

<sup>2</sup>Hoidon kestoa muutettu kaikkien hoitovaihtoehtojen osalta. FOLFIRINOX-hoidon kestoksi laskettiin kuitenkin enintään 6 kuukautta (Conroy ym. 2011).

<sup>3</sup>Oletuksena on, että milligrammahinta olisi sama kuin 100 mg:n pakkauksessa. Laskelmassa oletettiin, että 71 %:lla annostelukerroista tarvitaan yksi 250 mg:n pakkaus ja 29 %:lla annostelukerroista kaksi 100 mg:n pakkausta.

<sup>4</sup>Muiden lääkkeiden hinta oletettu tukkumyyntihinnaksi kuten perusanalyysissä.

Hoidon kesto on merkittävin lääkekustannuksiin vaikuttava tekijä. MPACT-tutkimuksessa kolmanneksella (32 %) nab-paklitakselin ja gemistabiinin yhdistelmähoitoa saaneista poti-laista hoidon kesto oli vähintään 6 kuukautta. Mikäli hoidon kesto on 50 % perusanalyysissä arvioitua pidempi eli 7,2 kuukautta, tällöin potilaskohtaiset lääkekustannukset nab-paklitakselin ja gemistabiinin yhdistelmähoidossa ovat noin 25 000 euroa. Vastaavasti lää-kekustannukset ovat noin 8 000 euroa, mikäli hoidon kesto on 50 % perusanalyysissä arvioi-tua lyhyempi eli 2,4 kuukautta.

Toinen merkittävä lääkekustannuksiin vaikuttava tekijä on lääkehävikki. Nab-paklitakselia on Suomessa saatavilla vain yhdessä pakkauskoossa, 100 mg/pakkaus. Mikäli potilaan ihon pinta-ala on 1,61–2,40 m<sup>2</sup>, yhteen annostelukertaan tarvitaan valmisteyhteenvedon mukai-sella annostuksella (125 mg/m<sup>2</sup>) kolme pakkausta. Esimerkkipotilaan yhteen annosteluker-taan tarvitaan 213 mg nab-paklitakselia (ihon pinta-ala 1,7 m<sup>2</sup>), mikä tarkoittaa kolmea pak-kausta. Tällöin syntyy 87 mg lääkehävikkiä, eli lähes 30 % lääkemäärästä menee hukkaan. Käyttövalmiiksi saatettu suspensio säilyy 8 tuntia (valmisteyhteenvedo), mutta käytännössä on hyvin epätodennäköistä, että ylijäävä osuus annoksesta voitaisiin hyödyntää toisen poti-laan hoidossa. Esimerkiksi kanadalaisessa arvioinnissa todettiin, että lääkeannos valmiste-taan vasta potilaan ollessa paikalla, eikä ylijäävää osuutta siten voida hyödyntää muiden po-tilaiden hoidossa (CADTH 2014). Fimean perusanalyysin mukaisella annostelulla (29 % an-noksista on alennettuja annoksia) potilasta kohden syntyvän lääkehävikin taloudellinen arvo on noin 4 700 euroa eli yli neljännes (28 %) yhdistelmähoidon lääkekustannuksista.

Mikäli Suomessa olisi saatavilla nab-paklitakselia myös 250 mg:n pakkauksessa, lääkehävi-kin määrä olisi vähäisempi ja lääkekustannuksissa voitaisiin säästää perusanalyysiin verrat-tuna 13 %.

## 4.4 Arvioitavan lääkehoidon budjettivaikutus

### **Potilasmäärä**

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi vuosittain olla noin 170 potilasta, jotka soveltuvat saamaan nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa metastaatista haiman adenokarsinooman hoitoon. Arvio perustuu ruotsalaiseen arviointiraporttiin (TLV 2014), jossa vuosittaiseksi potilasmääräksi arvioitiin noin 300. Kun tämä suhteutetaan Suomen väkilukuun, saadaan potilaiden määräksi noin 170. Potilaiden määrä voi olla myös vähäisempi, sillä hyvin suuri osa potilaista on jo diagnoosihetkellä huonokuntoisia eli he eivät todennäköisesti sovellu saamaan nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoitoa.

### **Budjettivaikutus**

Fimean perusanalyysin mukaan nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoito kestää keskimäärin 4,8 kuukautta ja vuosittain hoidetaan noin 170 potilasta. Tällöin vuosittaiset kustannukset (lääkekustannukset ja annostelukustannukset) ovat noin 3,6 miljoonaa euroa. Se on 2,9 miljoonaa euroa enemmän kuin saman potilasmäärän kustannukset gemitabiinimonoterapiassa ja 2,8 miljoonaa euroa enemmän kuin saman potilasmäärän kustannukset FOLFIRINOX-hoidossa. Budjettivaikutuksessa ei ole huomioitu mahdollisia alennuksia nab-paklitakselin hinnassa. Mikäli potilasmäärä on pienempi, budjettivaikutus on luonnollisesti vähäisempi.

## 4.5 Pohdinta

Nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus on noin 21 000 euroa ja lisäkustannus sen hoitovaihtoihin verrattuna 16 000–17 000 euroa. Kustannusten näkökulmasta nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidon käyttö voi olla perusteltua, mikäli sen hinnasta myönnetään merkittävä alennus. Yhdistelmähoidon käyttöä on suositeltu ehdollisena hinnanalennukselle myös muissa maissa, esimerkiksi Ruotsissa. Lisäksi kustannusten ja hyötyjen suhde saataisiin paremmaksi, mikäli Suomesakin olisi markkinoilla 100 mg:n pakkauksen lisäksi myös 250 mg:n pakkaus. Tällä tavoin lääkehävikin ja siihen liittyvien turhien kustannusten määrää voitaisiin vähentää.

# LÄHTEET

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Abraxane for Metastatic Pancreatic cancer. <https://www.cadth.ca/abraxane-metastatic-pancreatic-cancer-details>. Eriytyisest: pCORD Expert review committee (pERC) final recommendation 23.8.2014. Nab-paclitaxel (Abraxane) for the first line treatment of patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas, in combination with gemcitabine. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-rec.pdf> [siteerattu 21.6.2016]. Tekstiviite (CADTH 2014)

Conroy T, Desseigne F, Ychou M ym. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364(19):1817-25

Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C ym. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26(Supplement 5): v56–v68

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Abraxane-H-C-778-II-0055. EPAR – Assessment Report - Variation. First published 30.1.2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000778/WC500160234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000778/WC500160234.pdf) [siteerattu 12.8.2016]. Tekstiviite (EPAR 2014)

Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P ym. Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial. J Natl Cancer Inst 2015;107(2): dju413

Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M ym. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). European Journal of Cancer 2016;52:85e91

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 3/2014. Juvenes Print – Suomen Yliopistopainao Oy, Tampere 2014. [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL\\_RAP03\\_2014\\_web.pdf?sequence=1](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAP03_2014_web.pdf?sequence=1) [siteerattu 27.6.2016]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer. NICE technology appraisal guidance [TA360]. Published 28 October 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta360> [siteerattu 21.6.2016]. Tekstiviite (NICE 2015)

NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande nab-paclitaxel (Abraxane) vid första linjens behandling av vuxna patienter med spridd bukspottkörtelcancer. 11.11.2014: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Nab-paclitaxel-\(Abraxane\)-141111.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nab-paclitaxel-(Abraxane)-141111.pdf) [viitattu 20.6.2016] Tekstiviite (NLT-gruppen 2014)

Roberts PJ, Sand J, Ristamäki R. Haimasyövän ennuste. Kirjassa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.) Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s.453–4. Tekstiviite (Roberts ym. 2013a)

Roberts PJ, Sand J, Ristamäki R. Yleistä haimasyövästä. Kirjassa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.) Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s.440. Tekstiviite (Roberts ym. 2013b)

Scottish Medicines Consortium (SMC). Paclitaxel formulated as albumin bound nanoparticles 5mg/mL powder for suspension for infusion (Abraxane®) SMC No. (968/14), published 09 February 2015. [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel\\_albumin\\_Abraxane\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Jan\\_2015\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel_albumin_Abraxane_RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf) [siteerattu 21.6.2016]. Tekstiviite (SMC 2015)

Suomen Syöpärekisteri, päivitetty 5.3.2016. [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi) [siteerattu 3.6.2016]

Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR ym. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. The Oncologist 2015;20:143–150

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Abraxane (nab-paclitaxel), Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. Abraxane i kombination med gemcitabin som första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande bukspottkörtelcancer. [http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_abraxane.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_abraxane.pdf) [siteerattu 20.6.2016]. Tekstiviite (TLV 2014)

Tilastokeskus, Kuntatalous 2005=100, tehtävääalueittain, päivitetty 16.6.2016. [http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin\\_hin\\_jmhi/?tablelist=true&rid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67](http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin_hin_jmhi/?tablelist=true&rid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67) [siteerattu 27.6.2016]

Tilasto- ja indikaattoripankki Sotkanet.fi © Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2005–2016. [www.sotkanet.fi](http://www.sotkanet.fi) [siteerattu 30.6.2016]. Tekstiviite (Sotkanet/THL 2016)

Valmisteyhteenveto, nab-paclitaxeli (Abraxane®), 23.9.2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000778/WC500020435.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf) [siteerattu 4.7.2016]

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP *ym*. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691–1703



# LIITTEET

## LIITE 1. Nab-paklitakselin ja gemitabiinin yhdistelmähoidon sekä gemitabiini-monoterapian toteutus.

Lääkeaine tai lääkeyhdistelmä	Annostelu
Nab-paklitakseli + gemitabiini	Nab-paklitakselia annostellaan $125 \text{ mg/m}^2$ laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestävässä infuusiona, 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Samoina hoitopäivinä välittömästi nab-paklitakselin jälkeen annostellaan gemitabiinia laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestävässä infuusiona annoksella $1\,000 \text{ mg/m}^2$ .
Gemitabiini-monoterapia	$1\,000 \text{ mg/m}^2$ laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestävässä infuusiona. Tämä toistetaan kerran viikossa enintään 7 viikon ajan, minkä jälkeen pidetään viikon tauko. Myöhempien hoitokausien yhteydessä lääke annetaan infuusiona kerran viikossa 3 peräkkäisellä viikolla, minkä jälkeen pidetään viikon tauko.

## LIITE 2. FOLFIRINOX-hoidon toteutus. Hoito annetaan kahden viikon välein (hoitokauden pituus 14 vrk).

Lääkeaine	Annostelu
Oksaliplatiini	$85 \text{ mg/m}^2$ , kahden tunnin pituisena infuusiona laskimoon, jonka jälkeen välittömästi kalsiumfolinaatti-infuusio.
Kalsiumfolinaatti	$400 \text{ mg/m}^2$ kahden tunnin pituisena infuusiona laskimoon. 30 minuutin kuluessa infuusion alusta aloitetaan samaan aikaan myös irinotekaani-infuusio.
Irinotekaani	$180 \text{ mg/m}^2$ , 90 minuutin infuusiona laskimoon Y-yhdistäjää käyttäen, samaan aikaan kalsiumfolinaatti-infuusion kanssa. Infuusio aloitetaan 30 minuutin kuluessa kalsiumfolinaatti-infuusion alkamisesta. 5-fluorourasiiliin annostelu aloitetaan välittömästi kalsiumfolinaatti- ja irinotekaani-infuusion päättymisen jälkeen.
5-fluorourasiili	$400 \text{ mg/m}^2$ laskimonsisäisenä boluksena, jonka jälkeen $2\,400 \text{ mg/m}^2$ , suonensisäisenä 46 tunnin infuusiona. 46 tunnin infuusion ajaksi potilas yleensä kotiutuu, ja keskuslaskimoportin infuusioneula poistetaan terveysasemalla infuusion päätyttyä.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio